

Aus dem Institut für Pathologische Anatomie der Universität Zürich  
(Proff. Dr. Chr. Hedinger, Dr. J. R. Rüttner, Dr. G. Zbinden)  
und der Zürcherischen Arbeitsgemeinschaft für Staublungenforschung, Zürich

---

## Die Wirkung von Asbestzement, UICC-Asbestproben und Quarz im Peritoneum der Maus

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät  
der Universität Zürich

---

vorgelegt von  
TONI WIRTH  
von Ernetswil und  
St. Gallenkappel SG

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. J. R. Rüttner

Zürich 1975

---



---

S. Karger · Basel · München · Paris · London · New York · Sydney



# **Pathologia et Microbiologia**

Editors: H. RAMSEIER, Zürich; J. R. RÜTTNER, Zürich

Publishers: S. KARGER, Basel

SEPARATUM (Printed in Switzerland)

Path. Microbiol. 42: 15–28 (1975)

## **Die Wirkung von Asbestzement, UICC-Asbestproben und Quarz im Peritoneum der Maus**

T. WIRTH

Institut für Pathologische Anatomie der Universität Zürich und  
Zürcherische Arbeitsgemeinschaft für Staublungenforschung, Zürich

### **The Effect of Asbestos Cement, UICC Asbestos Samples and Quartz on the Peritoneum of the Mouse**

*Key Words.* Granulomas • Asbestos cement • Fibrotic nodules • Diffuse peritoneal fibrosis • Mesotheliomas • Amyloidosis

*Abstract.* Aqueous suspensions of asbestos cement powder injected experimentally into the peritoneal cavity of mice act as a fibrogenic agent, as do chrysotile asbestos or chrysotile asbestos-containing soil samples. The fibrotic nodules caused by the dust resemble morphologically silicosis granulomas. In addition, asbestos cement has a characteristically strong cytotoxic effect during the first 2 weeks of the experiment. It is suggested that this is due to the chrysotile asbestos and/or the calcite component of the powder.

Amosite and crocidolite, on the other hand, induce a diffuse peritoneal fibrosis with the appearance of numerous foreign body giant cells and asbestos bodies. Dust particles displaced to the regional lymph nodes are frequent in the animals treated with quartz, asbestos cement and asbestos-containing soil samples.

A spindle cell type sarcoma arising from the visceral peritoneum is observed in animals injected with crocidolite or asbestos cement. In addition, dusts containing chrysotile asbestos induce considerable amyloidosis of the liver and spleen.

### *Einleitung*

Asbest ist als schädlicher, in der Umwelt vorkommender Staub allseitig bekannt. Über die Zytotoxizität [17–23], die Fibrogenizität in Abhängigkeit von Faserlänge und Asbesttyp [1–16] sowie auch über die

---

Eingegangen: 19. September 1974; angenommen: 7. November 1974.

Beziehungen zu Bronchialkrebs und Mesotheliom [28–36] ist man gut orientiert.

Obwohl Asbestzement im Industrie- und Baugewerbe [37–42] vielseitige Verwendung findet, sind Aussagen über dessen biologische Wirkungen spärlich. Es wurde deshalb Asbestzementstaub vergleichend mit den mineralogisch reinen Asbesttypen im Intraperitonealtest untersucht.

### *Material*

a) Asbestzement: Zusammensetzung: Chrysotilasbest 8,7%, Zement 81,1%, Hartabfall 3,7%, Kristall. Wasser 6,5%. Kleine Stücke von Asbestzementplatten wurden während 24 h in der Achatkugelmühle gemahlen. Durch Schlemmen mit Isopropylalkohol wurden zwei Staubpartikelfractionen (unter 5  $\mu\text{m}$ , über 5  $\mu\text{m}$ ) hergestellt. Die beiden Fractionen wurden im Verhältnis 70% (unter 5  $\mu\text{m}$ ) und 30% (über 5  $\mu\text{m}$ ) gemischt, um sie den reinen Asbestproben der UICC bezüglich Faserlänge anzugleichen. Röntgen- und Infrarotanalyse der Staubprobe ergaben qualitativ Chrysotil und Calcit. In der Differentialthermoanalyse wurde neben Calcit wenig organisches Material ermittelt. Die Auflösung in HCl und volumetrische  $\text{CO}_2$ -Bestimmung ergaben einen Calcitanteil von 50%.

b) Amosit: UICC-Probe nach Timbrell [43–45].

c) Crocidolit: UICC-Probe.

d) Rhodesischer Chrysotil: UICC-Probe.

e) Quarz: Teilchengröße 3  $\mu\text{m}$ .

f) Asbesthaltige Davoser Bodenprobe: mineralogischer Hauptanteil: Montmorillonit (Tonmineral), Chrysotil, Lizardit (Serpentinmineralien); mittlerer Anteil: Glimmer; Spuren: Quarz und Feldspäte. Teilchengröße unter 2  $\mu\text{m}$ .

Von den verschiedenen Stäuben wurden 1%-wässrige Suspensionen (10 mg/ml) hergestellt.

337 Mäuse des JCR-Stammes im Alter von 4–6 Wochen wurden eingesetzt.

Für die Herstellung der Staubproben danke ich Herrn PD Dr. H. STICHER vom Institut für Lebensmittelwissenschaft, Laboratorium für Chemie, Technologie und Bodenkunde der ETH Zürich.

### *Versuchsanordnung*

Die Staubarten a–f wurden im Intraperitonealtest nach RÜTTNER [46] in 6 Gruppen von Mäusen untersucht. Den Mäusen wurde eine einmalige Dosis von 0,5 ml (5 mg Staub) der entsprechenden Staubart intraperitoneal zugeführt. Die Mäuse wurden unter gleichen Bedingungen in Käfigen zu 10 Tieren gehalten.

Von jeder Gruppe wurden anfänglich nach 6 h, 2, 4, 6, 8, 14, 21 und 28 Tagen, später nach 1½, 2, 3, 4, 6, 9 und 12 Monaten nach Staubapplikation 2 Tiere getötet und sezziert.

| Staubart               | Anzahl Mäuse |
|------------------------|--------------|
| Asbestzement (A)       | 85           |
| Amosit (B)             | 50           |
| Crocidolit (C)         | 45           |
| Chrysotil (D)          | 45           |
| Quarz (E)              | 45           |
| Davoser Bodenprobe (F) | 45           |
| Wasser (G)             | 22           |

### Resultate

#### *Makroskopische Befunde*

Die Frühreaktion des Peritoneums auf Staub ist bei allen Versuchsgruppen gleichartig und geprägt durch entzündliche Veränderungen.

Mit *Amosit und Crocidolit* treten schon nach 4 Tagen massive Verklebungen der Darmschlingen auf. Rasch entwickelt sich dann eine fortschreitende *diffuse Fibrose* im ganzen Abdominalraum. Auffallend hoch ist die Zahl der spontan an mechanischem Ileus zugrunde gegangenen Mäuse. Die Versuche konnten nur über 10 Monate fortgesetzt werden, weil bis dahin alle Tiere verendet waren. Bei einer Maus der Crocidolitgruppe (C 24) konnte nach 6 Monaten im Mesenterium ein infiltrativer Tumor festgestellt werden.

Mit *Asbestzement, Chrysotil, Quarz und Davoser Bodenprobe* ist die Fibroseentwicklung wesentlich langsamer als bei Amosit und Crocidolit. Charakteristisch ist für diese Staubarten die Bildung von Knötchen an den Prädilektionsstellen des Intraperitonealtests. Frei im Peritonealraum schwimmende Staubagglomerate sind nach 3 Monaten noch ausschliesslich bei der Chrysotilversuchsgruppe zu finden. Die Lymphknoten sind bei der Quarzgruppe und Davoser Bodenprobe-Gruppe nach 3, bei der Asbestzementgruppe nach 6 Wochen regelmässig vergrössert. Bei einer mit Asbestzement inokulierten Maus ist nach 12 Monaten ein solider Tumor am Zökum aufgetreten.

#### *Mikroskopische Befunde*

Es lassen sich Früh- und Spätreaktionen unterscheiden.

1. Die *Frühreaktion* besteht bei allen Versuchsgruppen in einer entzündlich-leukozytären Exsudation und Infiltration der Staubagglomerate.

4 Tage nach Injektion ist eine Phagozytose durch Peritonealmakrophagen zu beobachten. Die Makrophagen verdrängen kontinuierlich die Leukozyten. Bei allen Versuchsgruppen ist die initiale, unspezifisch entzündlich-leukozytäre Phase nach 2–3 Wochen abgeschlossen.

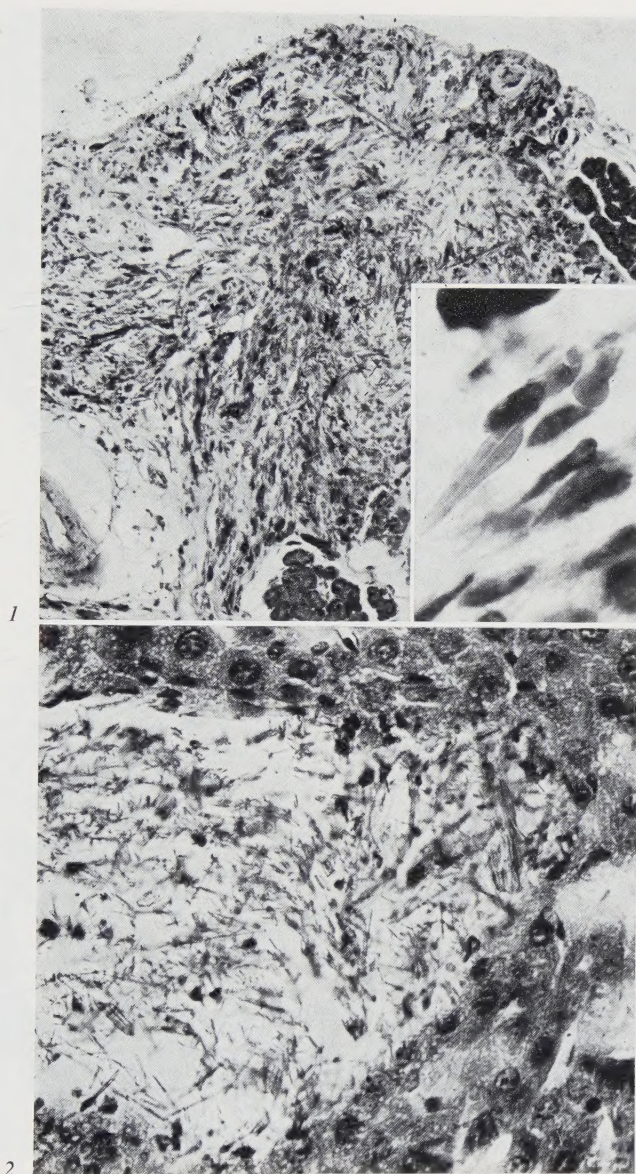
2. *Spätreaktionen* sind gekennzeichnet durch die Formation von Bindegewebsfasern in den Staubzellknötchen. Kollagenfasern können schon sehr früh beobachtet werden, gelegentlich treten sie schon in der Frühphase auf.

a) *Amosit und Crocidolit*: Vorwiegend lässt sich eine Fibrose des Peritoneums feststellen, die nicht immer in Beziehung zu den diffusen Staubablagerungen steht. Die Staubagglomerate sind ebenfalls von Bindegewebsfasern durchsetzt. Die Faseranordnung ist unregelmässig und nie kapselförmig. Parallel zur Versuchsdauer nimmt die Fibrose zu und die Zahl der Makrophagen ab. Oft sind in der Leber subkapsulär fasrige Staubdepots zu finden, wobei die nadeligen Mineralien die Kapsel penetriert haben (Abb. 1 und 2).

b) *Chrysotil, Asbestzement, Quarz und Davoser Bodenprobe*: Die mikroskopischen Befunde in Abhängigkeit von der Versuchsdauer unterscheiden sich innerhalb dieser vier Gruppen nicht wesentlich. Chrysotil, Asbestzement, Quarz und Davoser Bodenprobe bilden frühzeitig Staubzellknötchen, welche allmählich in fibröse Knötchen mit wenig Zellen transformiert werden. Die Kollagenfasern sind konzentrisch geschichtet. Zwischen den Fasern liegen die Staubpartikel. Nach 3–5 Monaten ist der grösste Teil der Knötchen in allen Gruppen fibrosiert. Die Knötchen sind dann durchwegs durch eine fibröse Kapsel glatt begrenzt. Bei Chrysotil und Asbestzement fällt auf, dass die zentralen Anteile der Staubablagerungen, vor allem in den ersten 2 Wochen, häufig zahlreiche Zelltrümmer enthalten (Abb. 3 und 4). Die Quarzknötchen unterscheiden sich in ihrer Evolution nicht von der in früheren Versuchen [47]. Bei der Davoser Bodenprobe enthalten die Knötchen während längerer Zeit Makrophagen, obwohl sie auch zentral eine kräftige Fibrose aufweisen (Abb. 7). In Abbildungen 5 und 6 werden der Grad der Entzündung und der Fibrose semiquantitativ dargestellt.

3. *Weitere Befunde*. a) *Fremdkörper-Riesenzellen*: Beim Amosit sind nach 4, beim Crocidolit nach 6 Tagen ein- oder mehrkernige Riesenzellen mit Asbesteinschlüssen zu finden. Ihre Anzahl erreicht ein Maximum in den ersten 2 Monaten. In der folgenden Zeit nimmt ihre Zahl parallel zur zunehmenden Fibrose ab (Abb. 8).

Beim Chrysotilknötchen können während der ganzen Versuchsdauer immer nur vereinzelte Fremdkörper-Riesenzellen gesehen werden. In As-

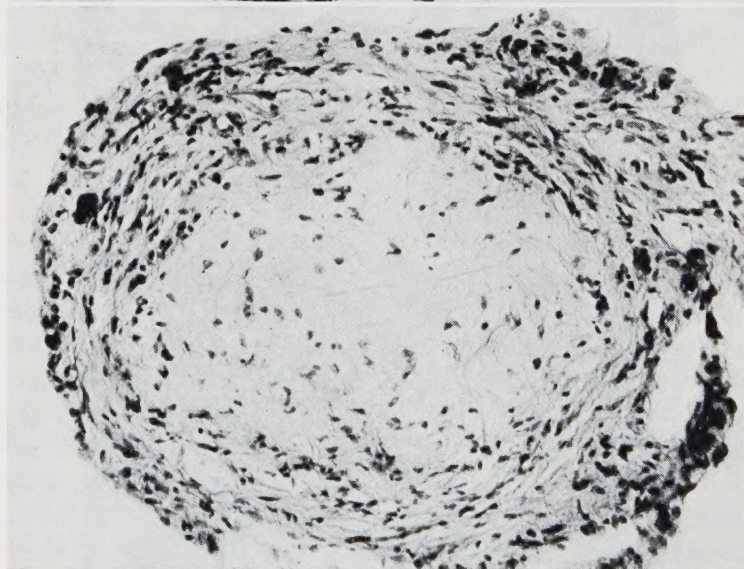


*Abb. 1.* (B 27, 9 Monate.) Fibröses Amositknötchen an Pankreasoberfläche.  $\times 80$ .  
Detail: Asbestosekörperchen.  $\times 1000$ .

*Abb. 2.* (B 0, 6 h.) Amositdepot an Leberoberfläche. Nadeln in Parenchym penetrierend.  $\times 300$ .



3



4

*Abb. 3.* (A 37, 9 Monate.) Asbestzementknötchen mit zentraler Nekrose.  $\times 70$ .

*Abb. 4.* (D 22, 6 Monate.) Fibrosiertes Chrysotilknötchen.  $\times 125$ .

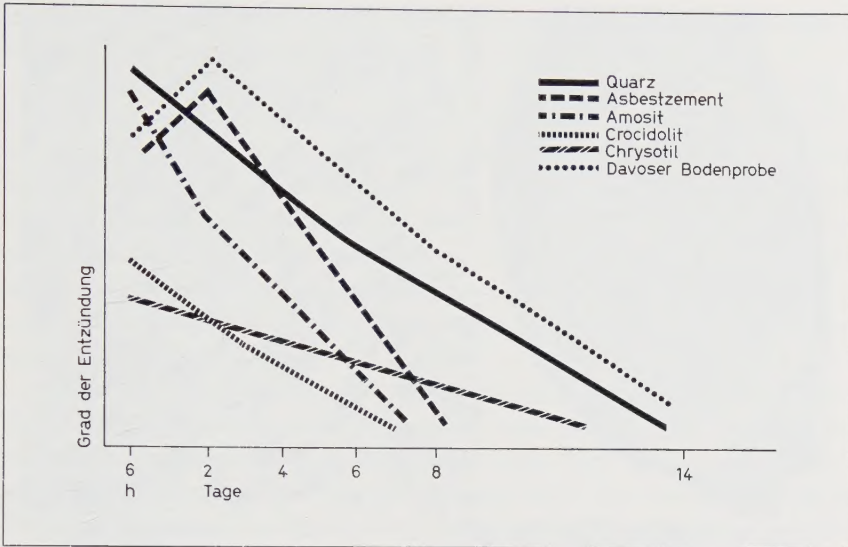


Abb. 5. Grad der Entzündung.

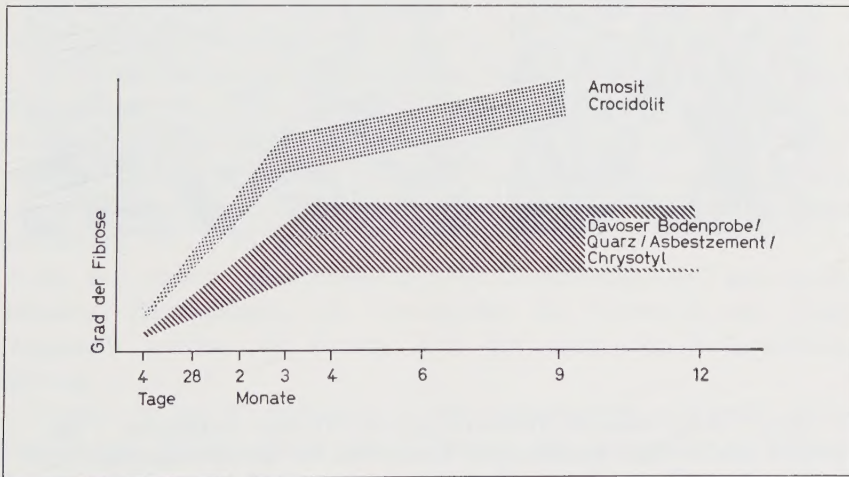
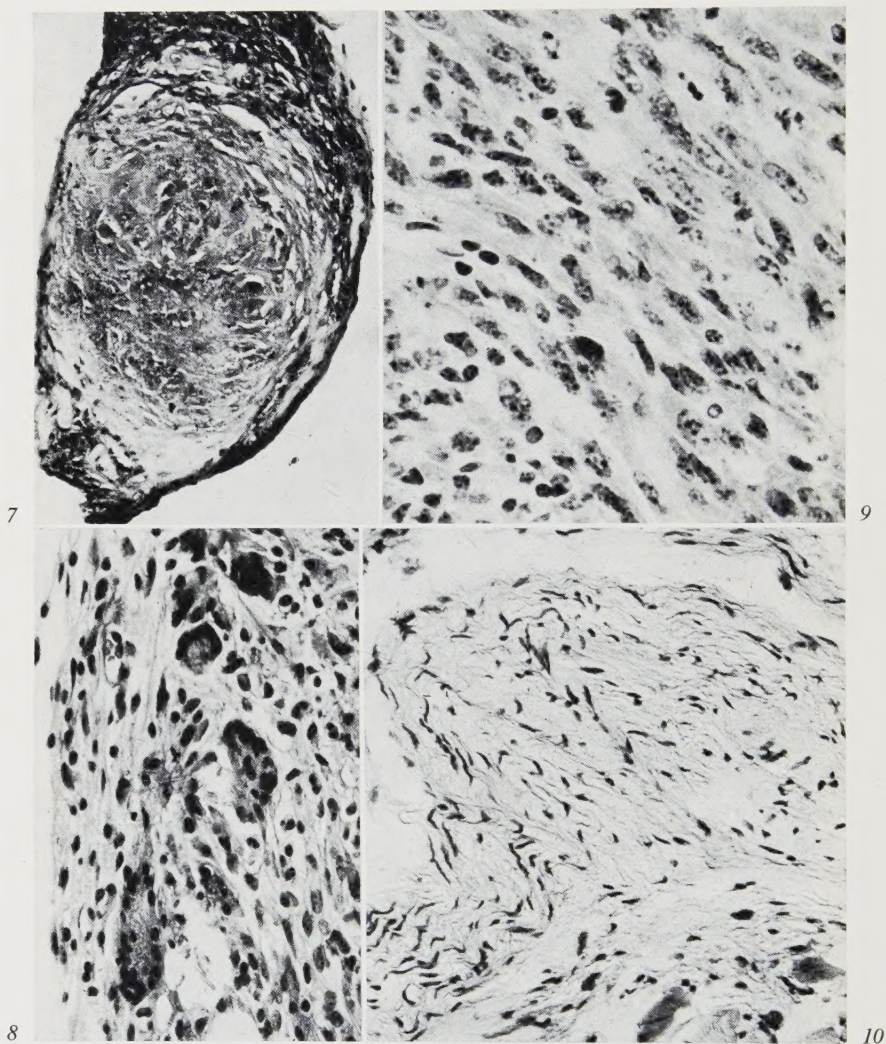


Abb. 6. Grad der Fibrose.



- Abb. 7.* (F 28, 9 Monate.) Fibroseknötchen der Davoser Bodenprobe.  $\times 100$ .  
*Abb. 8.* (B 8, 8 Tage.) Staubbeladene Riesenzellen bei der Amositgruppe.  $\times 250$ .  
*Abb. 9.* (C 24, 6 Monate.) Spindelzellsarkom mit Crocidolit.  $\times 300$ .  
*Abb. 10.* (B 22, 4 Monate.) Diffuse Peritonealfibrose mit Amosit.  $\times 125$ .

bestzement- und Quarzknötchen und solchen der Davoser Bodenprobe kommt es nie zur Bildung von Fremdkörper-Riesenzellen.

b) *Asbestosekörperchen*: Bei der Amosit- und Crocidolitversuchsgruppe können nach 4 Monaten hantelförmige, gelbbraune, eisenpositive Gebilde mit zentraler Faser beobachtet werden [24–27]. Sie haben eine Länge von 20–50  $\mu\text{m}$ . Bei der Asbestzement- und Chrysotilversuchsgruppe treten gleiche Körperchen erst und in viel geringerem Ausmass nach 9 Monaten auf. Zwischen Chrysotilfaserfragmenten sind zudem nach 9 und 12 Monaten runde, blassblaue, glattbegrenzte Gebilde zu beobachten. Diese konchoiden Körperchen liegen manchmal in perlschnurartiger Anordnung an Chrysotilfasern vor.

c) *Abdominale Lymphknoten*: In den Versuchen mit den fasrigen Stäuben Amosit, Crocidolit und Chrysotil können in den Lymphknoten nie verschleppte Staubpartikel festgestellt werden. Bei der Quarzversuchsgruppe sind schon nach 8 Tagen Staubpartikel und später vereinzelt fibröse Knötchen in den Lymphknoten zu finden. Bei der Asbestzementgruppe und Davoser Bodenprobe-Gruppe sind solche Staubablagerungen erst nach 1 Monat zu beobachten, wobei dann keine fibröse Reaktion auftritt.

d) *Tumoren*: In der Crocidolitversuchsgruppe ist nach 6 Monaten bei einer Maus (C 24) im viszeralen Peritoneum ein Spindelzellsarkom (Mesotheliom) zu finden (Abb. 9). Im Aszites des betreffenden Tieres können Tumorzellen in Haufen gefunden werden.

In der Asbestzementgruppe ist nach 12 Monaten im viszeralen Peritoneum ein Spindelzellsarkom zu beobachten (A 42).

e) *Leber*: Bei der Asbestzement- und Quarzversuchsgruppe sind schon früh entzündliche Infiltrate in der Leber zu beobachten. Zu erwähnen ist ferner die erhöhte mitotische Aktivität in der Leber nach 9 Monaten bei je einem Tier der Crocidolit- (C 25), der Amosit- (B 26) und der Quarzversuchsgruppe (E 25). Des weitern kommt es nach 9 Monaten zu Amyloidbildung (A 37, 38, E 25).

Bei der Amosit- und Crocidolitgruppe können nach 4–6 Tagen staubbeladene Makrophagen und Riesenzellen im Parenchym der Leber festgestellt werden. Es kommt auch hier rasch zur Kollagenfaserbildung.

f) *Milz*: In den Versuchsgruppen mit Asbestzement, Chrysotil, Quarz und Davoser Bodenprobe ist nach 9 Monaten eine ausgeprägte perifollikuläre Amyloidose der Milz zu beobachten. Bei der Kontrollgruppe sind zu keinem Zeitpunkt solche Veränderungen aufgetreten.

*Diskussion*

Die *primäre Antwort* des peritonealen Gewebes auf die getesteten Asbeststäube ist einheitlich entzündlicher Natur. Sie besteht in einer granulozytären Infiltration der Staubagglomerate, der Mobilisation von Makrophagen und einer leichten, ödematösen, gelegentlich mit Hämorrhagien durchsetzten Quellung des Peritoneums. In allen Versuchsgruppen ist die entzündliche Frühphase nach 2–3 Wochen praktisch abgeschlossen. Mit der Abnahme der Entzündung nimmt die Phagozytose des Staubes durch Makrophagen und das Auftreten von Fibrozyten zu. Fremdkörper-Riesenzellen treten bei der Amosit- und Crocidolitgruppe in den ersten 2–3 Wochen auf. Nach einem Maximum zwischen dem 1. und 2. Monat verschwinden sie wieder kontinuierlich mit der zunehmenden Fibrose.

Zwischen entzündlich-granulozytärer Frühphase und bindegewebiger Spätreaktion besteht ein fließender Übergang. In der *bindegewebigen Phase* sind 2 morphologische Typen zu beobachten: Bei Amosit und Crocidolit verläuft die Bildung von Kollagen rasch und vor allem diffus ausgedehnt über den ganzen Abdominalraum (Abb. 10). Die Fibrose kommt auch nach Monaten nicht zum Stillstand und ist so massiv, dass fast die Hälfte der Tiere an deren Folge (Ileus) spontan verendete. Mit Amosit und Crocidolit treten nach 4 Monaten in zunehmendem Masse Asbestosekörperchen auf. Bei den Tieren der Asbestzement- und Chrysotilgruppe und der Davoser Bodenprobe-Gruppe sind die Peritonealknötchen aspektmässig dem Silikoseknötchen [47] ähnlich. Die Kollagenfaserbildung schreitet langsam voran und bleibt stets auf das Staubgranulom beschränkt. Nach 3–5 Monaten ändern sich die Knötchen morphologisch nur noch unwesentlich. Die Staubdepots sind typischerweise zwiebelschalenartig abgekapselt.

Die verschiedenartigen Reaktionen auf Amosit und Crocidolit einerseits und Chrysotil, Asbestzement und Davoser Bodenprobe andererseits lassen sich während der ganzen Versuchsdauer feststellen. Sie gehen parallel der Unterscheidung von Hornblendeasbest (Amosit und Crocidolit) und Serpentiniasbest (Chrysotil). Asbestzement und Davoser Bodenprobe sind ebenfalls chrysotilhaltig.

Eine *Besonderheit der Asbestzementgranulome* besteht darin, dass die Bildung von Fremdkörper-Riesenzellen unterbleibt. Das kann im prozentual kleinen Anteil an Asbestfasern im Staub liegen. Dafür sprechen die gleichen Befunde bei den Granulomen der Davoser Bodenprobe, die wenig Chrysotilasbest enthält. Die fibrösen Asbestzementknötchen weisen im

Gegensatz zu den Quarzknötchen stets ein zell- und bindegewebefreies Zentrum auf. Schon in der Frühphase fallen die vielen Zelltrümmer innerhalb der Asbestzementagglomerate auf. Die ins Staubknötchenzentrum vordringenden Leukozyten und Makrophagen werden rasch zerstört. Als Ursache für die gegenüber Quarz, Amosit und Crocidolit wesentlich deutlichere Erscheinung der Nekrose kommt in erster Linie eine verstärkte Zytotoxizität von Chrysotil in Frage. In Erwägung zu ziehen ist auch die zytotoxische Wirkung von Calcit, denn es wurden in früheren Versuchen bei intraperitonealer Injektion von Calcit multiple nekrotische und zum Teil abszedierende Knötchen gefunden [48]. Jedenfalls kann die zell- und faserfreie zentrale Zone der Asbestzementknötchen nicht lediglich auf mangelnde nutritive Versorgung zurückgeführt werden [1]. Sie müsste sonst bei allen Staubknötchen der verschiedenen Versuchsgruppen auftreten.

Die Verschleppung von Staubpartikeln auf dem Lymphwege bleibt auf jene Versuchsgruppen beschränkt, die neben fasrigen auch feinkörnige Staubbestandteile aufweisen (Quarz, Asbestzement, Davoser Bodenprobe). Eine Fibrosierung der befallenen Lymphknoten konnte nur beim Quarz beobachtet werden.

Bei je einem Tier der Crocidolit- (C 24) und Asbestzementgruppe (A 42) konnte nach 6 bzw. 12 Monaten ein vom Peritoneum ausgehendes *Spindelzellsarkom* (Mesotheliom) ohne epitheliale Anteile beobachtet werden. Bei der Kontrollgruppe traten keine Tumoren auf. Die auf Prüfung der Fibrogenizität hin ausgerichtete Versuchsanordnung lässt aber keine eindeutigen Aussagen über karzinogene Wirkung bei intraperitonealer Asbestapplikation zu. Die Versuchsdauer von 1 Jahr und die Zahl der nach 1 Jahr noch lebenden Tiere ist zu klein.

Ein weiterer auffallender Befund bei den Mäusen, die mit chrysotilhaltigem Staub behandelt wurden, ist das regelmässige Auftreten einer massiven *Amyloidose* vor allem der Milz, in geringerem Masse auch der Leber. Die Hornblendeasbeste Amosit und Crocidolit verhalten sich anders. Eine Milzamyloidose wird durch sie nicht induziert. Worauf dieser Unterschied beruht, ist unbekannt.

### *Zusammenfassung*

Die fibrogene Wirkung von Asbestzement im Intraperitonealtest unterscheidet sich nicht wesentlich von derjenigen von Chrysotil und chrysotilhaltiger Bodenprobe. Morphologisch ist sie durch die Bildung von fibrösen Knötchen, die den Silikose-

granulomen ähnlich sind, gekennzeichnet. Auffallend ist die starke Zytotoxizität von Asbestzement in den ersten 2 Wochen, die auf den Chrysotil- und/oder Calcitanteil zurückgeführt werden kann.

Hornblendasbeste (Amosit und Crocidolit) zeichnen sich dagegen durch eine diffuse Peritonealfibrose aus. Bei ihnen ist die Bildung von Fremdkörper-Riesenzellen und Asbestosekörperchen sehr ausgeprägt. Bei den chrysotilhaltigen Stäuben tritt zudem eine Amyloidose auf.

### *Literatur*

- 1 BEHRENS, W.: Über experimentelle Asbestose. *Schweiz. allg. Path. Bakt.* 14: 275–297 (1951).
- 2 DAVIS, J. M. G.: The fibrogenic effects of mineral dusts injected into the pleural cavity of mice. *Brit. J. exp. Path.* 53: 190–201 (1972).
- 3 DAVIS, J. M. G.: The long term fibrogenic effects of chrysotile and crocidolite dust injected into the pleural cavity of experimental animals. *Brit. J. exp. Path.* 51: 617–626 (1970).
- 4 BEHRENS, W.: Über Klinik und Pathologie der Asbestosis. *Z. Unfallmed. Berufskr.* II/52: 129–150 (1952).
- 5 FRIEDRICH, K. H.; HILSCHER, W. und SETHI, S.: Staub- und Gewebeuntersuchungen an Ratten nach intraperitonealer Injektion von Asbest. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 28: 341–354 (1971).
- 6 KLOSTERKÖTTER, W. und ROBOCK, K.: Experimentelle Untersuchungen von Asbest unter besonderer Berücksichtigung der Faserlänge. *SchrReihe Arbeitsmed., Sozial-med., Arbeitshyg.* 36: 111–130 (1970).
- 7 KANAZAWA, K.; BIRBECK, M. S. C.; CARTER, R. L., and ROE, F. J. C.: Migration of asbestos fibres from subcutaneous injection sites in mice. *Brit. J. Cancer* 24: 96–100 (1970).
- 8 WAGNER, J. C.: Asbestosis in experimental animals. *Brit. J. industr. Med.* 20: 1–12 (1963).
- 9 BRUCH, J.: Asbest. *Jber. med. Inst. Lufthyg. Silikoseforsch.*, pp. 101–105 (Triltsch, Düsseldorf 1971).
- 10 ROE, F. J. C.; CARTER, R. L.; WALTERS, M. A., and HARINGTON, J. S.: The pathological effects of subcutaneous injections of asbestos fibres in mice. *Int. J. Cancer* 2: 628–638 (1967).
- 11 BURGER, B. F. and ENGELBRECHT, F. M.: The biological effects of long and short fibres of crocidolite and chrysotile after intrapleural injection into rats. *Sth. afr. med. J.* 44: 1268–1270 (1970).
- 12 DAVIS, H. V. and REEVES, A. L.: Collagen biosynthesis in rat lungs during exposure to asbestos. *Amer. ind. Hyg. Ass. J.* 32: 599–602 (1971).
- 13 DAVIS, J. M. G.: Epithelial outgrowths from lung tissue following intrapleural injection of asbestos dust in experimental animals. *Int. J. Cancer* 7: 238–248 (1971).
- 14 BURGER, B. F. and ENGELBRECHT, F. M.: The biological effects of the international standard reference asbestos samples (UICC) on the lungs of rats. *S. afr. med. J.* 44: 1271–1274 (1970).

- 15 HILSCHER, W.; SETHI, S. und FRIEDRICHS, K. H.: Zusammenhänge zwischen Asbestose und Faserlänge. *Naturwissenschaften* 7: 356–357 (1970).
- 16 ROBOCK, K. and KLOSTERKÖTTER, W.: Biological action of different asbestos dusts with special respect to fibre length and semiconductor properties. *Inhaled Part. Vap.* 3: 465–475 (1970).
- 17 MILLER, K. and HARINGTON, J. S.: Some biochemical effects of asbestos on macrophages. *Brit. J. exp. Path.* 53: 397–405 (1972).
- 18 BECK, E. G.; HOLT, P. F., and NASRALLAH, E. T.: Effects of chrysotile and acide-treated chrysotile on macrophage cultures. *Brit. J. exp. Path.* 28: 179–185 (1971).
- 19 BECK, E. G.; BRUCH, J. und MANOJIOVIC, N.: Die Wirkung von fasrigem Staub auf *in vitro* gezüchtete Zellen in Abhängigkeit von der Faserlänge. *Zbl. Bakt. ParasitKde, I. Abt.* 224: 20 (1971).
- 20 KOSHI, K.; HAYASHI, H., and SAKABE, H.: Cell toxicity and hemolytic action of asbestos dusts. *Industr. Hlth Japan* 6: 69–79 (1968).
- 21 HARINGTON, J. S.; MACNAB, G. M.; MILLER, K., and KING, P. C.: Enhancement of haemolytic activity of asbestos by heat-labile factors in fresh serum. *Med. Lavoro* 62: 171–176 (1971).
- 22 ALLISON, A. C.: Experimental methods – celi and tissue culture: effects of asbestos on macrophages, mesothelial cells and fibroblasts; in DAVIS *Biological effects of asbestos*, pp. 89–93 (IARC, Lyon 1973).
- 23 RAJAN, K. T. and EVANS, P. H.: Experimental methods – organ culture; in DAVIS *Biological effects of asbestos*, pp. 94–98 (IARC, Lyon 1973).
- 24 DAVIS, J. M. G.: Further observations on the ultrastructure and chemistry of the formation of asbestos bodies. *Exp. molec. Path.* 13: 346–358 (1970).
- 25 GOLDSTEIN, B. and RENDALL, R. E. G.: Ferruginous bodies; in SHAPIRO *Pneumoconiosis*, pp. 92–98 (Oxford University Press, London 1970).
- 26 RÜTTNER, J. R. und GLAUSER, A.: Über Pseudo-Asbestosekörperchen. *Experientia* 7: 275–277 (1951).
- 27 RÜTTNER, J. R.: Über Asbestose- und Pseudo-Asbestosekörperchen. *Schweiz. Z. allg. Path. Bakt.* 15: 628–631 (1952).
- 28 WAGNER, J. C. and BERRY, G.: Mesotheliomas in rats following inoculation with asbestos. *Brit. J. Cancer* 23: 567–581 (1969).
- 29 REEVES, A. L.; PURO, H. E.; SMITH, R. G., and VORWALD, A. J.: Experimental asbestos carcinogenesis. *Envir. Res.* 4: 496–511 (1971).
- 30 GROSS, P. and TREVILLE, R. T. P. DE: Studies on the carcinogenic effects of asbestos dust; in SHAPIRO *Pneumoconiosis*, pp. 220–224 (Oxford University Press, London 1970).
- 31 TIMBRELL, V.: Physical factors as etiological mechanisms; in DAVIS *Biological effects of asbestos*, pp. 295–303 (IARC, Lyon 1973).
- 32 GROSS, P. M. D. and CHARLESTON, S. C.: Is short-fibered asbestos dust a biological hazard? *Arch. environm. Hlth* 29: 115–117 (1974).
- 33 WAGNER, J. C. and BERRY, G.: Information obtained from animal experiments; in DAVIS *Biological effects of asbestos*, pp. 285–288 (IARC, Lyon 1973).
- 34 STANTON, M. F.: Some etiological considerations of fibre carcinogenesis; in DAVIS *Biological effects of asbestos*, pp. 289–294 (IARC, Lyon 1973).
- 35 HARINGTON, J. S.: Chemical factors (including trace elements) as etiological

- mechanisms; in DAVIS Biological effects of asbestos, pp. 304–311 (IARC, Lyon 1973).
- 36 WAGNER, J. C. and BERRY, G.: Investigations using animals; in DAVIS Biological effects of asbestos, pp. 85–88 (IARC, Lyon 1973).
- 37 COOPER, W. C. and MIEDEMA, J.: Asbestosis in the manufacture of insulating materials; in DAVIS Biological effects of asbestos, pp. 175–178 (IARC, Lyon 1973).
- 38 ENTERLINE, P. E. and WEILL, H.: Asbestosis in asbestos cement workers; in DAVIS Biological effects of asbestos, pp. 179–183 (IARC, Lyon 1973).
- 39 NEWHOUSE, M. L.: Cancer among workers in the asbestos textile industry; in DAVIS Biological effects of asbestos, pp. 203–208 (IARC, Lyon 1973).
- 40 SELIKOFF, I. J.; HAMMOND, E. C., and SEIDMANN, H.: Cancer risk of insulation workers in the United States; in DAVIS Biological effects of asbestos, pp. 209–216 (IARC, Lyon 1973).
- 41 NICHOLSON, W. J. and PUNDSACK, F. L.: Asbestos in the environment; in DAVIS Biological effects of asbestos, pp. 126–130 (IARC, Lyon 1973).
- 42 LINDELL, K. V.: Industrial uses of asbestos; in DAVIS Biological effects of asbestos, pp. 323–328 (IARC, Lyon 1973).
- 43 SKIKNE, M. J.; TALBOT, J. H., and RENDALL, R. E. G.: Electron diffraction patterns of U.I.C.C. asbestos samples. *Envir. Res.* 4: 141–145 (1971).
- 44 TIMBRELL, V.: Characteristics of the International Union against Cancer standard reference samples of asbestos; in SHAPIRO Pneumoconiosis, pp. 28–36 (Oxford University Press, London 1970).
- 45 RENDALL, R. E. G.: The data sheets on the chemical and physical properties of the UICC standard reference samples; in SHAPIRO Pneumoconiosis, pp. 23–27 (Oxford University Press, London 1970).
- 46 RÜTTNER, J. R.: Die Gewebsreaktionen auf Mineralstäube im Peritonealtest der Maus; in *Die Staublungenerkrankungen*, vol. 2, pp. 106–111 (Steinkopff, Darmstadt 1954).
- 47 RÜTTNER, J. R.: Befunde bei experimenteller Silikose. *Schweiz. Z. allg. Path. Bakt.* 23: 1–4 (1950).
- 48 RÜTTNER, J. R.: Mündliche Mitteilung (Versuche in 81, 83 I, II, III, 1953).





## Curriculum vitae

Am 30. Mai 1948 wurde ich in St. Gallen geboren.

Nach dem Primarschulbesuch in Rebstein absolvierte ich an der Kantonschule in Appenzell die Sekundarschule und anschliessend das Gymnasium, das ich im Jahre 1968 mit dem Maturitätsausweis Typ A abschloss.

Meine Medizinstudien machte ich von 1968-1971 in Fribourg, von 1971-75 in Zürich, wo ich im Sommer 1975 das eidgenössische Staatsexamen für Ärzte bestand. In den Jahren 1973/74 arbeitete ich zeitweise am Institut für Pathologische Anatomie der Universität Zürich an vorliegender Arbeit.

